

## Дифференциальная Диагностика И Стратификация Мутаций Фиброматоза Десмоидного Типа При МРТ С Использованием Радиомики

1. Шукурова Лазиза Борисовна
2. Утениязова Гузал Жиенбай кизи
3. Шавкатова Шахзода Шавкатовна

Received 22<sup>nd</sup> Mar 2023,  
Accepted 27<sup>th</sup> Apr 2023,  
Online 8<sup>th</sup> May 2023

<sup>1,2,3</sup> Самаркандский государственный медицинский университет. Самарканд, Узбекистан

**Ключевые слова:** Фиброматоз, магнитно-резонансная томография, бета-катенин, машинное обучение, радиомика

### Abstract:

**Цель:** Диагностика фиброматоза десмоидного типа (DTF) требует инвазивной биопсии ткани с окрашиванием вкратенина и анализом мутаций CTNNB1 и является сложной из-за редкости этого заболевания. Цель данного исследования заключалась в оценке радиомики для отличия DTF от саркомы мягких тканей (STS), а в DTF - для прогнозирования типов мутации CTNNB1.

**Методы:** Ретроспективно были включены пациенты с гистологически подтвержденным СТС конечностей (без ДТФ) или ДТФ и по крайней мере предварительной T1-взвешенной (T1w) МРТ. Опухоли были полуавтоматически аннотированы на T1w-сканах, из которых было извлечено 411 признаков. Модели прогнозирования были созданы с использованием комбинации различных подходов машинного обучения. Оценка проводилась с помощью 100-кратной случайной кросс-валидации. Модель для DTF и не DTF сравнивалась с классификацией двух радиологов на подмножестве, соответствующем расположению. Результаты: Данные включали 203 пациента (72 DTF, 131 STS). Радиомикроскопическая модель T1w показала среднее значение AUC 0,79 на полном наборе данных. Добавление сканов T2w или T1w после контрастирования не улучшило показатели. На когорте, подобранной по расположению, модель T1w имела среднюю AUC 0,88, в то время как AUC радиологов составляла 0,80 и 0,88, соответственно. Для прогнозирования типов мутации CTNNB1 (S45 F, T41A и дикого типа) модель T1w показала AUC 0,61, 0,56 и 0,74. Выводы: Наша радиомикс-модель смогла отличить DTF от STS с высокой точностью, аналогичной двум радиологам, но не смогла предсказать статус мутации CTNNB1.

## 1. Введение

Спорадический фиброматоз десмоидного типа (ФДТ) - редкая пограничная опухоль мягких тканей, возникающая в мышечноапоневротических структурах [1]. Эпидемиологические данные в мире отсутствуют, но популяционные исследования в Скандинавии и Нидерландах показывают низкую заболеваемость - 2,4-5,4 случая на миллион человек в год [2,3]. Поэтому раннее распознавание и диагностика DTF является сложной задачей.

На МРТ DTF может демонстрировать широкий спектр усиления [4]. DTF имеет характеристики визуализации, которые часто ассоциируются с саркомами мягких тканей (STS), такие как пересечение фасциальных границ, инвазивный характер роста, незначительный центральный некроз, умеренная гиперинтенсивность на T1-взвешенной (T1w) МРТ, гиперинтенсивность и неоднородность на T2-взвешенной (T2w) МРТ с гипоинтенсивными полосами [5]. Следовательно, отличить DTF от STS, т.е. не-DTF, может быть сложно. Инвазивная биопсия ткани с дополнительным иммуногистохимическим окрашиванием на  $\beta$ -катенин.

Анализ мутации гена CTNNB1 ( $\beta$ -катенин), поэтому в настоящее время требуется для дифференциации DTF от не-DTF [6]. Поскольку DTF является пограничной опухолью, которая не способна метастазировать и требует иного режима лечения, чем злокачественные STS, это различие очень важно. Дифференциация между DTF и STS на основе визуализации была бы полезной из-за редкости DTF, что делает клиническое и патологическое распознавание сложным. Кроме того, DTF демонстрирует агрессивный характер роста, и рост может стимулироваться после (хирургической) травмы, включая биопсию [7]. Поэтому очень важно избегать (множественных) вредных биопсий, которые потенциально могут вызвать рост опухоли.

В нескольких исследованиях рассматривалась прогностическая роль мутации CTNNB1 в DTF [8-10], поскольку опухоли с серином 45 (S45 F) имеют более высокий риск рецидива после операции по сравнению с опухолями с треонином 41 (T41A) и диким типом (WT) (т.е. без мутации CTNNB1 [11]) [12]. Получение статуса мутации CTNNB1 проводится в диагностических целях и для направления клинической работы, но пока статус мутации CTNNB1 не имеет терапевтических последствий [13]. Большинство DTF имеют мутацию CTNNB1 в T41A или S45 F [8]. Оценка статуса мутации в настоящее время проводится с помощью секвенирования по Сэнгеру или секвенирования следующего поколения, что требует много времени и больших затрат. В радиомике большое количество количественных характеристик визуализации связано с клиническим исходом [14]. Радиомика может служить в качестве неинвазивного сурrogата, способствующего диагностике, прогнозу и планированию лечения [15,16]. Основываясь на результатах предыдущих исследований в области рака [17], мы предположили, что радиомика может быть полезна и при ДТФ.

В данном исследовании изучалось, способна ли радиомикроскопическая модель на основе МРТ 1) отличить DTF от nonDTF в конечностях и 2) предсказать статус мутации CTNNB1 в DTF. Кроме того, при разграничении DTF и не DTF мы оценили, какая из включенных последовательностей МРТ имеет наибольшую прогностическую ценность.

## 2. Материал и методы

### 2.1. Сбор данных

Было получено одобрение совета по институциональному контролю Медицинского центра Эразма (МЦ) (MEC-2016-339). В исследование были включены пациенты с гистологически подтвержденным первичным или рецидивирующим DTF, диагностированным или направленным в МЦ Эразма в период 1990-2018 гг. В результате был получен многоцентровый

набор данных визуализации, поскольку пациенты, направленные в наш экспертный институт саркомы, часто получали визуализацию в своей больнице. Наиболее часто используемым методом визуализации до начала лечения была T1w-MPT, и ее наличие использовалось в качестве критерия включения [18]. При наличии других последовательностей, таких как T2w, T1w после контрастирования, динамическое контрастное усиление (ДКЭ), протонная плотность (ПП) и диффузионно-взвешенная томография (ДВИ) MPT, проводилась сбор данных.

Для дифференциальной диагностики (DTF против не DTF) были включены гистологически подтвержденные злокачественные CTC конечностей. Доброкачественные CTC были исключены, так как это обычно возникают в брюшной стенке, их дифференциальный диагноз широк и включает псевдоопухоли, такие как миозит, нодулярный фасциит и гематомы, и опухоли, такие как липомы, STS, эндометриоз, карциномы, лимфомы и метастазы [19]. Поэтому мы решили сосредоточиться на различии между DTF и STS и включили в исследование пациентов с гистологически подтвержденной первичной фибромиксосаркомой, миксоидной липосаркомой или лейомиосаркомой конечностей. Как и в случае с DTF, в исследование ретроспективно включались пациенты, у которых до лечения проводилась как минимум T1w-MPT.

Собирались данные о поле, возрасте на момент постановки диагноза и локализации опухоли. Для DTF, в случае отсутствия статуса мутации CTNNB1, проводилось секвенирование по методу Сэнгера после просмотра патологоанатомом парафинированных участков опухоли, фиксированных в формалине. Случаи с известной мутацией CTNNB1 не подвергались дополнительной проверке патологоанатомом. Плохое качество сканирования (например, артефакты), плохое качество ДНК DTF с невозможностью секвенирования, а также мутация CTNNB1, отличная от S45F, T41A или WT, приводили к исключению.

## 2.2. Извлечение признаков радиомики

Все опухоли были однократно сегментированы вручную на T1w-MPT одним из двух клиницистов под наблюдением радиолога опорнодвигательного аппарата (опыт работы 4 года). Подмножество из 30 DTF было сегментировано обоими врачами, при этом внутринаблюдательная вариабельность оценивалась с помощью парного коэффициента сходства Дайса (DSC), причем  $DSC > 0,70$  указывает на хорошее согласие [20]. Для переноса сегментаций на другие последовательности все последовательности были автоматически выровнены по T1w-MPT с помощью регистрации изображений в программе Elastix [21]. Для каждого поражения в каждой последовательности MPT было выделено 411 признаков, характеризующих интенсивность, форму и текстуру. Подробности приведены в (Приложении А и Таблице А.2.)

## 2.3. Создание модели принятия решений

Для создания модели принятия решений на основе признаков использовался инструментальный WORC, см. рис. 1 [22-24]. В WORC создание модели принятия решений состоит из нескольких этапов, например, отбора признаков, повторной выборки и машинного обучения. WORC выполняет автоматический поиск среди множества алгоритмов для каждого этапа и определяет, какая комбинация алгоритмов максимизирует эффективность прогнозирования на обучающем множестве. Более подробную информацию можно найти в (Приложении В).

Для когорты дифференциальной диагностики была создана модель бинарной классификации с использованием различных моделей машинного обучения. Для когорты DTF (прогнозирование мутации CTNNB1) была создана многоклассовая классификационная модель с использованием случайных лесов.

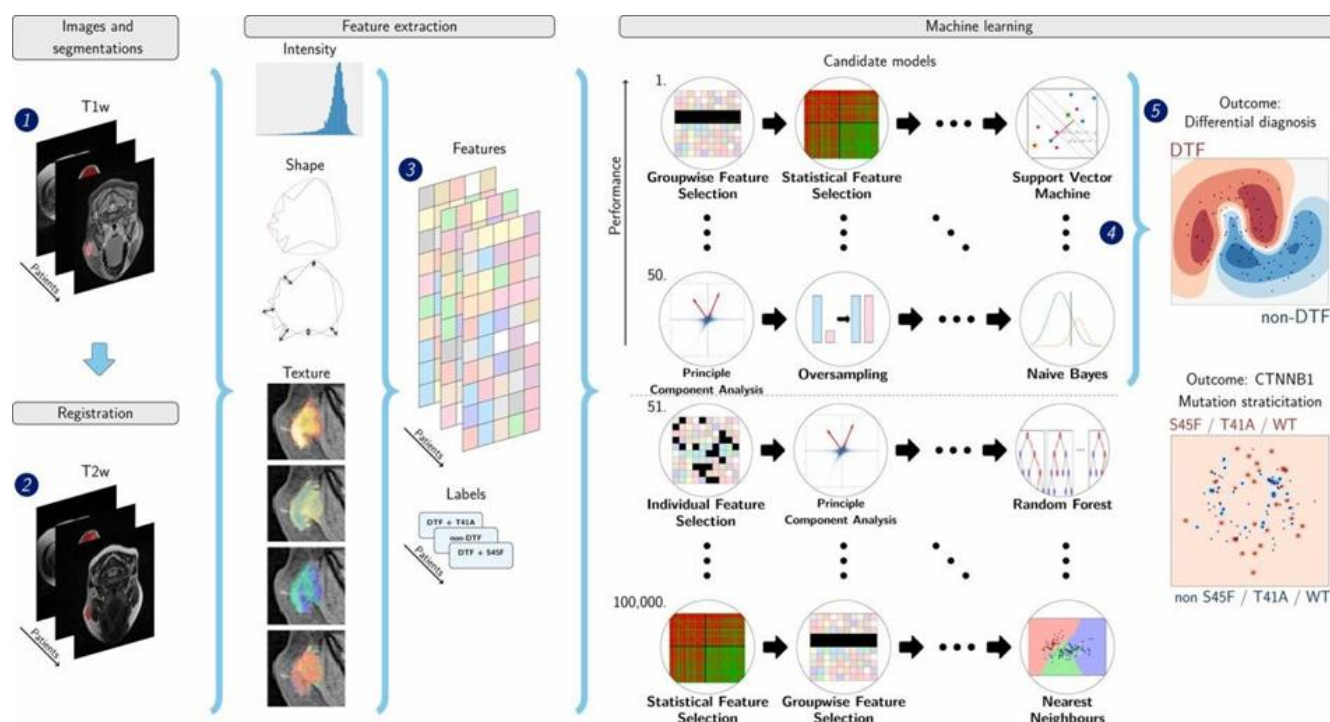
#### 2.4. Оценка

Оценка всех моделей проводилась с помощью 100-кратной случайной кросс-валидации. На каждой итерации данные случайным образом разбивались на 80 % для обучения и 20 % для тестирования стратифицированным образом, чтобы убедиться, что распределение классов во всех наборах было похоже на исходное (рис. A.1). В рамках обучающего набора оптимизация модели проводилась с помощью внутренней перекрестной валидации (5x). Таким образом, вся оптимизация проводилась на обучающем множестве, чтобы исключить любой риск переборки на тестовом множестве.

Эффективность оценивалась с помощью площади под кривой (AUC) кривой Receiver Operating Characteristic (ROC), точности сбалансированной классификации (BCA), чувствительности, специфичности, отрицательной предсказательной ценности (NPV) и положительной предсказательной ценности (PPV). Для многоклассовых моделей мы сообщали о многоклассовой AUC [25] и общей BCA [26]. Положительные классы включали: DTF в дифференциальном диагнозе и наличие мутации в мутационном анализе. 95% доверительные интервалы были построены с использованием исправленного повторного t-теста, принимая во внимание, что выборки в кросс-валидации не являются статистически независимыми [27]. Представлены как средние значения, так и доверительные интервалы. Доверительные полосы ROC были построены с использованием полос фиксированной ширины [28].

Для оценки прогностической ценности различных признаков были обучены модели, основанные на: 1) объем; 2) возраст и пол; 3) T1w-MPT визуализация; 4) T1w-MPT визуализация, возраст и пол. Модель 1 была создана для проверки того, что модели визуализации не основаны только на объеме. Модель 2 была создана для оценки потенциальных возрастных и гендерных предубеждений. В модели 4 визуализационные и клинические характеристики объединены путем использования как визуализационных характеристик, так и возраста и пола в качестве характеристик для получения в общей сложности 413 характеристик. DTF - фиброматоз десмоидного типа. позволяет WORC объединить визуализационные и клинические характеристики наиболее оптимальным образом. Кроме того, для каждой комбинации T1w-MPT и одной из других включенных последовательностей MPT (например, на основе T1w-MPT и T2w-MPT) была создана модель, чтобы оценить дополнительную ценность этих других последовательностей. Если последовательность для пациента отсутствовала, для оценки недостающих значений использовалась интерполяция признаков. Код для извлечения признаков, создания модели и оценки был опубликован с открытым исходным кодом [29].





**Рис. 1.** Схематический обзор подхода радиомики: адаптировано из [24]. Этапы обработки включают сегментацию опухоли на T1-взвешенной (T1w) МРТ (1), регистрацию T1w на T2-взвешенной (T2w) МРТ для преобразования этой сегментации в T2w-МРТ (2), извлечение признаков как из T1w-МРТ, так и из T2w-MRI (3) и создание моделей принятия решений с помощью машинного обучения (5) с использованием совокупности из 50 лучших рабочих процессов из 100 000 кандидатов (4), где рабочие процессы представляют собой различные комбинации этапов обработки и анализа. DTF, фиброматоз десмоидного типа.

### 2.5. Понимание модели

Для изучения прогностической ценности отдельных признаков использовался одномерный статистический критерий Манна-Уитни U. Значения P были скорректированы при многократном тестировании с использованием поправки Бонферрони и считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ . Устойчивость признака к изменениям в сегментации оценивалась на подмножестве из 30 DTF, сегментированных двумя наблюдателями, с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC), при этом  $ICC > 0,75$  указывал на хорошую надежность [30]. Чтобы оценить надежность модели, была обучена отдельная модель, использующая только эти функции с хорошей надежностью. Чтобы получить представление о моделях, пациенты были ранжированы на основе согласованности прогнозов модели. Типичные примеры для каждого класса состояли из пациентов, которые были правильно классифицированы во всех итерациях перекрестной проверки; нетипичные - наоборот.

### 2.6. Классификация радиологами

Для сравнения моделей с клинической практикой опухоли классифицировались двумя радиологами опорно-двигательного аппарата (опыт работы 5 и 4 года), которые имели доступ ко всем доступным последовательностям МРТ, возраст и пол. Их специально проинструктировали различать STS и DTF. Классификация проводилась по десятибалльной шкале, чтобы показать уверенность радиологов. Поскольку в группу без ДТФ были отобраны только СТС конечностей, использовалась база данных, сопоставленная по местоположению.

Она включала все ДТФ конечностей и такое же количество не ДТФ. Согласие между радиологами оценивалось с помощью каппы Козна. Радиомические модели также оценивались в этой когорте. В каждой итерации перекрестной валидации эти модели обучались на 80 % всего набора данных, но тестировались только на пациентах из когорты, соответствующей местоположению, в остальных 20% набора данных. Для сравнения AUCs использовали тест Делонга [31].

### 3. Результаты

#### 3.1. Выбор исследования и популяция

Набор данных включал 203 пациента; клинические характеристики приведены в таблице 1. Когорта дифференциальной диагностики состояла из 64 фибромиксосарком, 31 лейомиосаркомы, 36 миксоидных липосарком и 72 ДТФ (65 первичных, 7 рецидивирующих), из которых 61 была пригодна для анализа мутаций.

Набор данных был получен с 68 сканеров, что привело к большой неоднородности протоколов сбора данных, см. таблицу 2. Из 72 пациентов в когорте DTF было 30 T1w постконтрастных (42 %), 49 T1w постконтрастных FatSat (68 %), 34 T2w (47 %), 33 T2w FatSat (46 %), 3 протонные плотности (PD) (4%), 18 DCE (25 %) и 3 MPT с ДВИ (4%). Из-за

ограниченной доступности последовательностей PD, DCE и DWI, помимо T1w-MPT, только постконтрастная T1w и T2w (с FatSat/без него) были проанализированы последовательности.

На подмножестве из 30 DTF, которые были сегментированы обоими наблюдателями, средний DSC составил 0,77 (стандартное отклонение 0,20), что свидетельствует о хорошем согласии. Пример результатов регистрации изображений показан на рис. 2.

	Когорта дифференциальной диагностики				Когорта анализа мутаций
	DTF n = 72	Фибро-миксосаркома n = 64	Лейомиосаркома n = 31	Миксоидная липосаркома n = 36	DTF n = 61
<b>Пол</b>					
Мужской	(22 %)	(64 %)	(61 %)	(61 %)	(25 %)
Женский	(78 %)	(36 %)	(39 %)	(39 %)	(75 %)
<b>Возраст медиана (IQR)</b>	(23- 47)	(54- 77)	(55- 73)	(35- 56)	(22- 47)
<b>Расположение опухоли</b>					
Голова/шея	(17 %)	-	-	-	(18 %)
Грудная апертюра	(6 %)	-	-	-	(5 %)
Брюшная стенка	(33 %)	-	-	-	(26 %)
Назад	(15 %)	-	-	-	(16 %)
Внутрибрюшная	(1 %)	-	-	-	(2 %)
Верхняя конечность	(7 %)	(9 %)	(23 %)	(3 %)	(8 %)
Нижняя конечность	(21 %)	(91 %)	(77 %)	(97 %)	(25 %)
<b>Размер опухоли в см* медиана (IQR)</b>	(4.1- 9.8)	(4.9- 12.9)	(5.2- 9.4)	(8.5- 15.3)	(4.1- 9.5)
<b>Объем в клмне медиана (IQR)</b>	2.0 (0.5- 9.8)	5.6 (1.1- 34.1)	8.2 (1.7- 11.4)	16.8 (5.2- 37.4)	2.2 (0.7- 9.6)
<b>Тип мутации T41A</b>	NA	NA	NA	NA	(39 %)
S45F	NA	NA	NA	NA	(26 %)
Дикого типа	NA	NA	NA	NA	(34 %)
<b>Последовательности</b>					
MPT T2w FS	(46 %)	(58 %)	(48 %)	(44 %)	(43 %)
T2w ne-FS	(70 %)	(64 %)	(39 %)	(43 %)	(61 %)
T1w PC FS	(70 %)	(50 %)	(48 %)	(51 %)	(70 %)
T1w PC ne-FS	(43 %)	(48 %)	(23 %)	(33 %)	(35 %)

\*Сокращения: DTF: фиброматоз десмоидного типа; IQR: межквартильный диапазон; cm: сантиметр; cl: санлитр; MRI: магнитно-резонансная томография; FS: FatSat; PC: postcontrast.

Проценты могут не составлять 100 % в общей сложности из-за округления. максимальный диаметр автоматически измеряется в трех плоскостях.

### 3.2. Дифференциальный диагноз

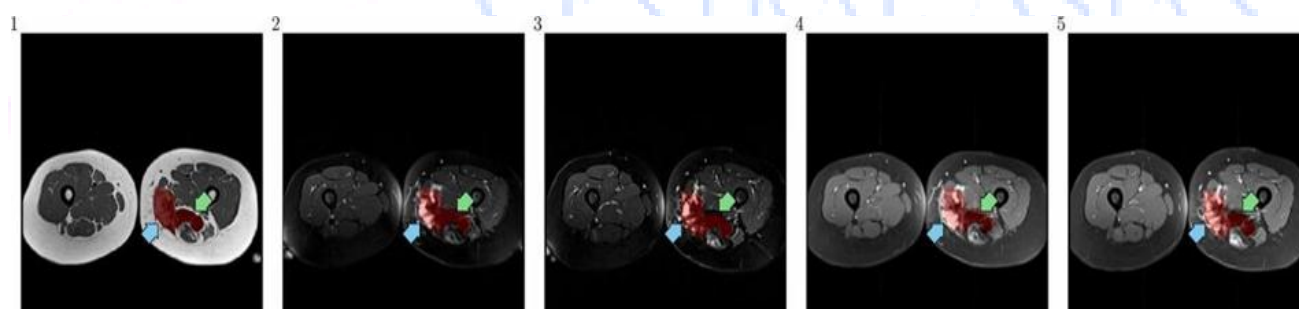
Эффективность моделей 1-6 для дифференциальной диагностики показана в таблице 3. Модель 1, основанная на объеме, показала незначительную прогностическую ценность (средняя AUC 0,69). Модель 2, основанная на возрасте и поле, показала лучшие результаты (средняя AUC 0,86). Модель 3, основанная на T1w-MRI, имела среднее значение AUC составляет 0,79, таким образом, показатели хуже, чем у пациентов с возрастом и полом, но лучше, чем только по объему. Модель 4, сочетающая T1w-MPT, возраст и пол, показала незначительное улучшение с точки зрения средней AUC (0,88) по сравнению с моделью 2. Добавление T2w-MPT, т.е. модель 5, или T1-постконтрастной MPT, т.е. модель 6, обе с FatSat или без него, оба метода дали незначительное общее улучшение по сравнению с моделью 3 (средняя AUC 0,84 и 0,84, соответственно). Эти наблюдения были подтверждены кривыми ROC на рис. 3. Модели, использующие при сканировании только обезжиренную соль или жиры, как для T2w, так и для T1w постконтраста MPT, результаты аналогичны, см. таблицу A.1.

**Таблица 2**

Свойства протоколов сбора 203 T1-взвешенных последовательностей MPT в наборе данных.

Настройка (единица измерения)	Средний	Стд.	Мин	Макс
Толщина ломтика (мм)	4.66	1.45	1.0	11.0
Время повторения (мс)	619	533	0.0	4620
Время эха (мс)	14	7	2.0	94.0

\*Сокращения: T: тесла; Std: стандартное отклонение; мм: миллиметр; мс: миллисекунды.



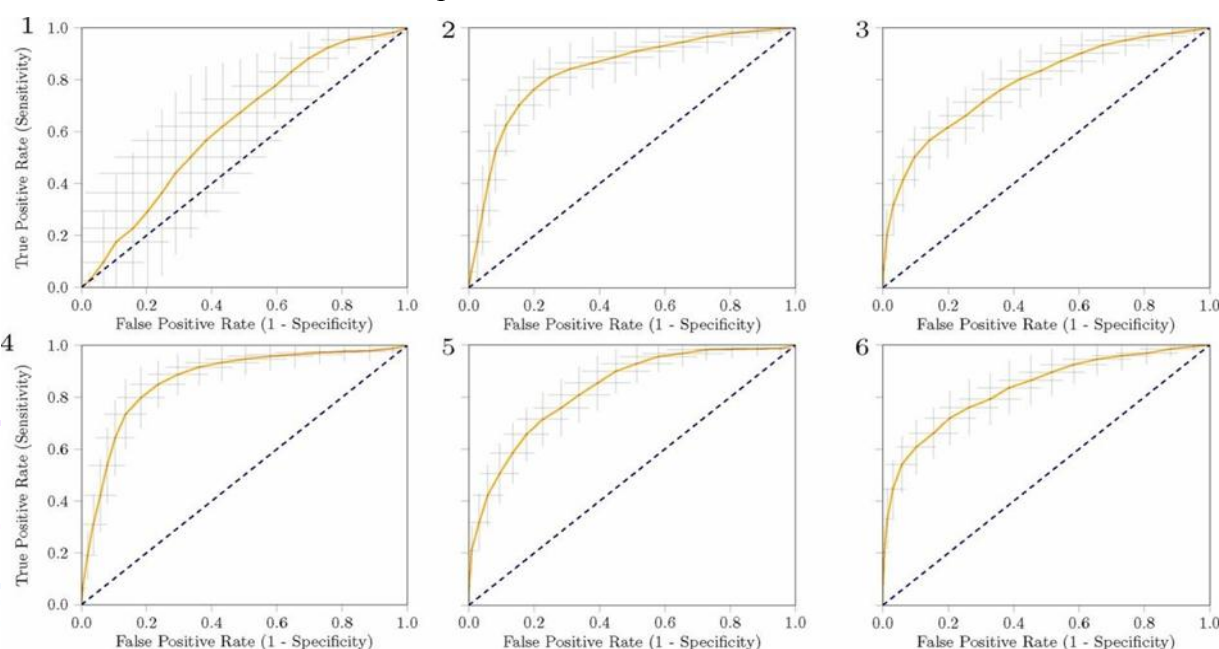
**Рис. 2.** Сегментация на различных последовательностях MPT до и после применения регистрации изображений в случае фиброматоза десмоидного типа. Стрелки находятся в одном и том же положении на каждом изображении и указывают на две детали, где очевидно (неправильное) выравнивание. (1) Оригинальная T1-взвешенная (T1w) MPT; (2) Оригинальная T2w-MPT; (3) Зарегистрированная T2w-MPT; (4) Оригинальная T1w-MPT после контрастирования; (5) Зарегистрированная T1w-MPT после контрастирования.

**Таблица 3**

Эффективность радиомических моделей для дифференциальной диагностики ДТФ на основе: модель 1: только объем; модель 2: только возраст и пол; модель 3: признаки визуализации T1w, включая объем; модель 4: сочетание признаков визуализации T1w и возраста и пола; модель 5: сочетание признаков визуализации T1w и T2w; и модель 6: сочетание признаков визуализации T1w и T1w после контрастирования. Результаты представлены с 95% доверительным интервалом.

	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5	Модель 6
	Объем	Возраст + пол	T1w	T1w + возраст + пол	T1w + T2w	T1w + T1w после контрастирования
AUC	0.69 [0.61, 0.76]	0.86 [0.79, 0.92]	0.79 [0.73, 0.85]	0.88 [0.82, 0.93]	0.84 [0.78, 0.89]	0.84 [0.78, 0.90]
BCA	0.59 [0.53, 0.65]	0.78 [0.71, 0.86]	0.71 [0.65, 0.77]	0.79 [0.72, 0.86]	0.68 [0.62, 0.75]	0.75 [0.69, 0.81]
Чувствительность	0.80 [0.70, 0.91]	0.78 [0.66, 0.90]	0.61 [0.49, 0.72]	0.70 [0.57, 0.83]	0.43 [0.31, 0.55]	0.62 [0.52, 0.73]
Специфичность	0.39 [0.28, 0.49]	0.79 [0.71, 0.87]	0.81 [0.73, 0.89]	0.88 [0.82, 0.94]	0.94 [0.88, 0.99]	0.88 [0.82, 0.95]
NPV	0.50 [0.71, 0.89]	0.88 [0.81, 0.94]	0.80 [0.76, 0.75]	0.85 [0.80, 0.91]	0.76 [0.72, 0.80]	0.81 [0.76, 0.85]
PPV	0.41 [0.36, 0.46]	0.72 [0.57, 0.76]	0.64 [0.53, 0.75]	0.76 [0.67, 0.86]	0.80 [0.66, 0.94]	0.76 [0.65, 0.88]

\*Сокращения: T1w: T1-взвешенное; T2w: T2-взвешенный; AUC: площадь под характеристической кривой оператора-приемника; BCA: сбалансированная точность классификации; NPV: отрицательная предсказательная ценность; PPV: положительная предсказательная ценность.



**Рис. 3.** Кривые операционных характеристик получателя моделей радиомикки на основе объема (1); возраста и пола (2); T1-взвешенных (T1w) характеристик (3); T1w характеристик, возраста и пола (4); T1w +T2-взвешенных характеристик изображения (5); и T1w +T1w постконтрастных характеристик изображения (6). Серыми крестиками обозначены 95% доверительные интервалы для

100-кратная случайная перекрестная валидация; оранжевая кривая изображает возраст и пол, имела высокую специфичность (S45 F: 0,83, T41A: 0,59 и WT: среднее значение. 0,72), но чувствительность, аналогичную угадыванию (S45 F: 0,15, T41A: 0,49 и WT: 0,56).

### 3.4. Стратификация статуса мутации CTNNB1

В таблице 5 приведены характеристики моделей радиомикрофонов для стратификации мутации CTNNB1. Модель 4, использующая T1w-MPT, возраст и пол, имела высокую специфичность (S45 F: 0,83, T41A: 0,59 и WT: 0,72), но чувствительность, аналогичную угадыванию (S45 F: 0,15, T41A: 0,49 и WT: 0,56). Это указывает на сильный уклон в моделях в сторону отрицательных классов, то есть не-S45F, не-T41A и не-WT. Поскольку модель 4 показала плохие результаты, модели 1, 2 и 3 были исключены из результатов, поскольку они содержат подмножество этих функций. Добавление постконтрастной визуализации T2w или T1w, то



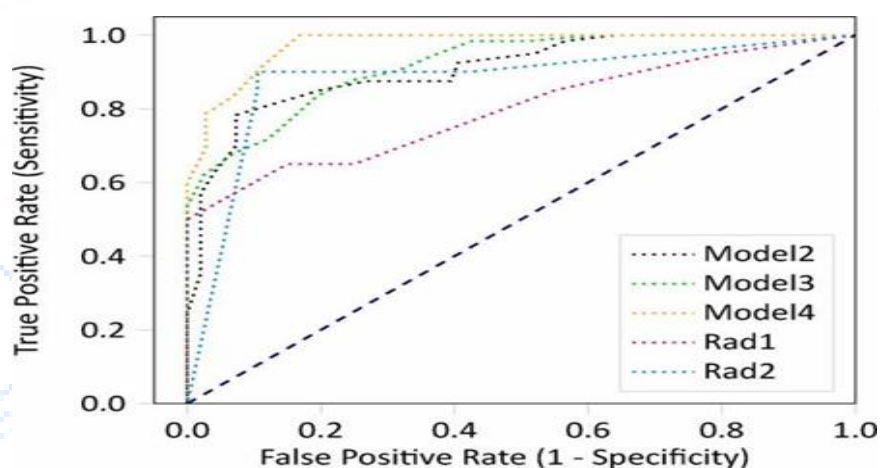
есть моделей 5 и 6, не улучшило производительность. Следовательно, модели, использующие либо только обезжиренное сканирование Sat, либо сканирование FatSat, были опущены, поскольку эти содержат подмножества сканирований из моделей 5 и 6.

**Таблица 4**

Эффективность двух радиологов и моделей радиомикрофонов в проведении различия между DIF ( $n = 20$ ) и не-DTF ( $n = 20$ ) в когорте, подобранной по местоположению. Результаты представлены с 95%-ным доверительным интервалом.

	Модель 2 Возраст + пол	Модель 3 T1w	Модель 4 T1w + возраст + пол	Рад 1	Рад 2
AUC	0.93 [0.84, >1]	0.87 [0.73, >1]	0.98 [0.92, >1]	0.80	0.88
BCA	0.85 [0.71, 1.00]	0.71 [0.56, 0.87]	0.88 [0.77, 0.99]	0.75	0.90
Чувствительность	0.79 [0.57, >1]	0.49 [0.21, 0.77]	0.78 [0.57, 1.00]	0.65	0.90
Специфичность	0.90 [0.71, >1]	0.93 [0.78, >1]	0.98 [0.91, >1]	0.85	0.89
NPV	0.82 [0.61, >1]	0.65 [0.43, 0.76]	0.82 [0.64, >1]	0.71	0.89
PPV	0.91 [0.72, >1]	0.81 [0.47, >1]	0.98 [0.91, >1]	0.81	0.90

\*Сокращения: T1w: T1-взвешенный; AUC: площадь под характеристической кривой оператора-приемника; BCA: сбалансированная точность классификации; PPV: положительная предсказательная ценность; NPV: отрицательная предсказательная ценность.



**Рис. 4.** Кривые рабочих характеристик приемника моделей радиомикрофонов в зависимости от возраста и пола (модель 2); изображения (модель 3); и изображения, возраста и пола (модель 4); и данные рентгенологов (Rad1 и Rad2) из когорты, соответствующей местоположению. содержат подмножества сканов из моделей 5 и 6.

### 3.5. Понимание модели

Поскольку модели стратификации статуса мутации CTNNB1 показали неудовлетворительные результаты, анализ model insight был проведен только для дифференциальной

диагностики. Значения  $p$  по U-критерию Манна-Уитни для всех признаков у пациентов с DTF и без DTF показаны в таблице А.3. При анализе важности признаков 76 признаков T1w-MRI имели значительные значения  $p$  (от  $5,4 \times 10^{-8}$  до  $4,8 \times 10^{-2}$ ). Они включали два признака интенсивности (энтропия и пик), два признака формы (радиальное расстояние и объем) и 72 признака текстуры.  $p$ -значение возраста ( $1 \times 10^{-11}$ ) было ниже, чем это касается всех функций визуализации. Значения ICC для всех признаков T1w-MRI приведены в таблице А.4. Из 411 признаков 270 (66 %) имели  $ICC > 0,75$  и, следовательно, хорошая надежность. Только использование этих функций с хорошей надежностью в модели 3 не повлияло на производительность. Поскольку нас больше всего интересует, какие особенности изображения

определяют типичные DTF, а не возраст и пол, ранжирование пациентов проводилось для модели 3. Из 203 пациентов 104 опухоли (24 DTF, 80 не-DTF) всегда были правильно классифицированы по модели 3, т.е. во всех 100 итерациях перекрестной валидации. Девятнадцать опухолей (17 DTF, 2 не-DTF) всегда классифицировались неправильно. На рис. 5 показаны срезы MPT таких типичных и нетипичных примеров DTFS.

#### 4. Обсуждение

Это исследование показало, что радиомикрофоны на основе T1w-MRI могут различать DTF от STS. Добавление постконтрастной MPT T2w или T1w существенно не улучшило модель. Статус мутации DTF CTNNB1 не мог быть предсказан с помощью радиомики. Насколько нам известно, это первое исследование, в котором проводится оценка дифференциальной диагностики DTF и статуса мутации с помощью автоматизированного радиомикробного подхода. Возраст и пол, по-видимому, являются сильными предикторами диагноза DTF, работающий лучше, чем T1w-MRI. Сочетание изображений, возраста и пола не улучшило модель. Это означает, что возраст и пол достаточны для того, чтобы отличить DTF от STS. В соответствии с предыдущими в общенациональных когортных исследованиях DTF женщины составляли большинство в нашей когорте с более низким медианным возрастом по сравнению со средним возрастом пациентов из группы, не получавших DTF [2,32]. Однако связь в нашей базе данных может быть слишком сильной и, следовательно, не репрезентативной для клинической практики. Например, для лиц старше 63 лет наша база данных включала 60 лиц, не являющихся DTF, и только одно лицо, не являющееся DTF. В то время как пик заболеваемости ДТФ приходится на период между 20-40 годами, ДТФ может поражать пациентов всех возрастов с зарегистрированными диапазонами от 2 до 90 лет [32]. Простая классификация всех опухолей у пациентов старше 63 лет лечение без ДТФ, независимо от какой-либо информации об опухоли (визуализации), неосуществимо. Такая модель не может быть применена к общей популяции, в то время как модель основана исключительно на T1w-MPT-визуализации, поскольку она не использует никакой популяционной информации. Наша когорта может быть предвзятой из-за акцента на MPT и конечности как локации, в то время как другие методы (например, компьютерная томография или ультразвук) могут использоваться для определенных локализаций или для определенных типов пациентов. Дальнейшие исследования должны включать расширение нашего набора данных, чтобы сделать распределение по возрасту более репрезентативным. Чтобы оценить клиническую ценность нашей модели, мы сравнили результаты с оценкой двух рентгенологов. Модель, основанная на визуализации, выполнена аналогично работе рентгенологов. Модель, сочетающая возраст, пол и особенности визуализации, использующая тот же набор данных, что и рентгенолог, имела более высокий AUC, чем у рентгенологов опорно-двигательного аппарата. Однако эта модель может страдать от предвзятости при выборе, как упоминалось в предыдущем разделе. Согласие между рентгенологами было промежуточным, что указывало на зависимость прогноза от наблюдателя. Модель радиомики является независимым от наблюдателя, предполагая, что сегментация воспроизводима, как указано высокими показателями DSC и ICC, и всегда будет давать один и тот же прогноз на одном и том же изображении. Дифференциальный диагноз DTF очень важен для принятия решений о лечении, но затруднен при визуализации из-за его редкости, в то время как использование инвазивной биопсии сопряжено с такими рисками, как рост опухоли. Таким образом, использование нашей модели T1w-MRI radiomics может способствовать раннему распознаванию и диагностике DTF, сокращая таким образом диагностическую задержку за счет возможности прямого направления к экспертному центру STS. Поскольку все рутинные протоколы MPT включают T1wMRI, наш метод радиомики является обобщаемым, осуществимым и применимым для использования в повседневной клинической практике. После дальнейшей оптимизации модели это может послужить быстрой,

неинвазивной и недорогой альтернативой биопсии, которая в настоящее время ограничивается конечностями из-за используемого набора данных.

**Таблица 5**

Производительность моделей радиомикрофонов с несколькими метками random forest для стратификации мутации DTF CTNNB1 на основе; модель 4: Особенности визуализации T1w, возраст и пол; модель 5: Функции визуализации T1w + T2w; и модель 6: функции постконтрастной визуализации T1w + T1w. Модель 4 оценивалась по одному классу (S45 F, T41A и WT) или по общим характеристикам (все). Результаты представлены с 95%-ным доверительным интервалом.

	Модель 4 - S45 F	Модель 4 - T41A	Модель 4 - WT	Модель 4 - все	Модель 5 - все	Модель 5 - все
	T1w + возраст + пол	T1w + возраст + пол	T1w + возраст + пол	T1w + возраст + пол	T1w + T2w	T1w + T1w после контрастирования
AUC	0.61 [0.44, 0.77]	0.56 [0.43, 0.68]	0.74 [0.60, 0.87]	0.63 [0.54, 0.72]	0.63 [0.53, 0.72]	0.60 [0.50, 0.69]
BCA	0.48 [0.35, 0.61]	0.53 [0.42, 0.64]	0.65 [0.54, 0.75]	0.56 [0.47, 0.64]	0.57 [0.48, 0.66]	0.53 [0.44, 0.61]
Чувствительность	0.15 [0, 0.37]	0.49 [0.27, 0.71]	0.56 [0.35, 0.77]	NA	NA	NA
Специфичность	0.83 [0.67, 0.98]	0.59 [0.41, 0.76]	0.72 [0.55, 0.89]	NA	NA	NA
NPV	0.76 [0.70, 0.82]	0.65 [0.53, 0.77]	0.73 [0.64, 0.82]	NA	NA	NA
PPV	0.17 [0, 0.45]	0.42 [0.28, 0.56]	0.59 [0.40, 0.77]	NA	NA	NA

\*Сокращения: T1w: T1-взвешенная МРТ; T2w: T2-взвешенная МРТ; AUC: площадь под характеристической кривой оператора приемника; BCA: сбалансированная точность классификации.; PPV: положительное прогностическое значение; NPV: отрицательное прогностическое значение; WT: дикий тип, NA: неприменимо.

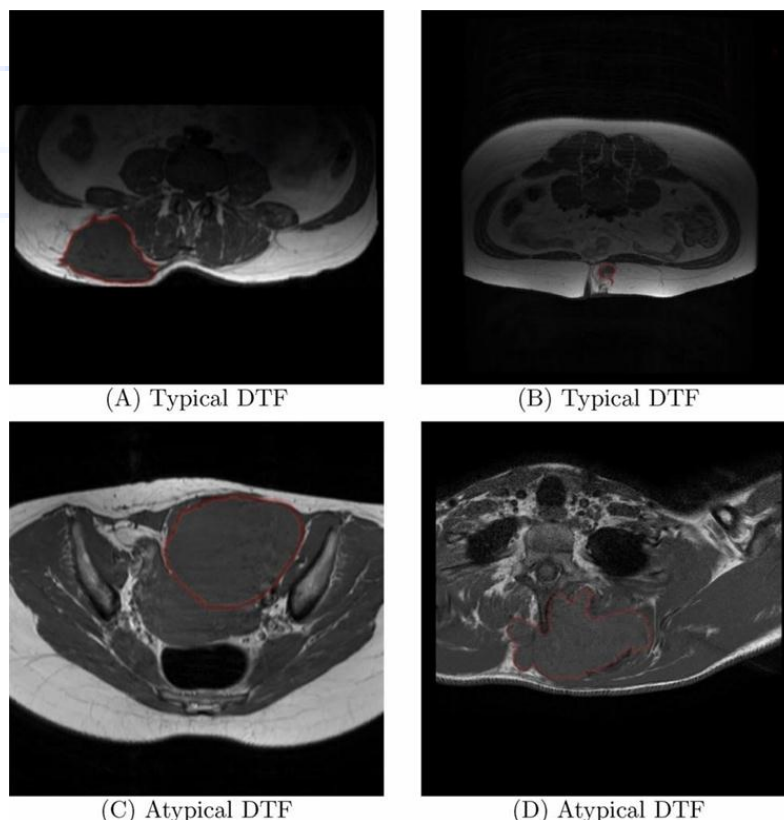
Кроме того, мы исследовали прогностическую ценность последовательностей, отличных от T1w-MRI. Однако количество доступных последовательностей было ограничено из-за многоцентрового набора данных изображений. Хотя T2w-MPT часто используется для корреляции интенсивности сигнала DTF с прогнозом или ответом на терапию [33-36], в текущем исследовании T2w-MPT добавила незначительную прогностическую ценность к T1w-MPT, аналогично постконтрастной МРТ T1w. Однако это может быть связано с тем фактом, что эти последовательности были доступны только для подгруппы пациентов. В нашей когорте было слишком мало пациентов с БП,

Последовательности DCE или DWI, подлежащие анализу. Однако в DTF практически нет указаний на дополнительную ценность этих последовательностей [37-39]. Второй целью этого исследования было предсказание статуса мутации DTF CTNNB1. Наша радиомикрофонная модель не смогла стратифицировать CTNNB1 тип мутации, который соответствует отсутствию литературы, связывающей DTF Появление на МРТ мутации CTNNB1. Текущее исследование содержит несколько ограничений. Во-первых, из-за редкости DTF размер выборки DTF был ограничен и, возможно, слишком мал для использования моделью стратификации мутаций. Это также привело к небольшой статистической мощности для анализа мутаций, о чем свидетельствует большая ширина

из наших доверительных интервалов, а также для сравнения с рентгенологами при дифференциальной диагностике. Помимо первичных опухолей, в когорте DTF были также рецидивирующие опухоли. Поскольку это число было низким, и, насколько нам известно, нет никаких признаков того, что рецидивирующий DTF на МРТ выглядит иначе, чем первичный DTF, ожидаемое влияние невелико. В когорте DTF группа WT была относительно большой и, возможно, подверглась неправильному распределению, поскольку секвенирование по Сэнгеру не всегда достаточно чувствительно для выявления всех мутаций [11]. Результаты CTNNB1

Стратификация по статусу мутации показала сильный уклон в сторону классов большинства, что может быть объяснено классовым дисбалансом. Хотя мы использовали часто используемые несбалансированные стратегии обучения, такие как повторная выборка и объединение в ансамбль. другие стратегии могут улучшить производительность. Во-вторых, для сравнения с STS были включены только конечные DTF. Это было связано с ограниченной доступностью МРТ при

опухолях мягких тканей, не относящихся к конечностям. Однако это не является репрезентативным для всей популяции DTF, которая также часто встречается в брюшной стенке и туловище [3]. В-третьих, нынешний подход к радиомике требует ручных аннотаций. Несмотря на точность, этот процесс также отнимает много времени и подвержен некоторой изменчивости наблюдателя, на что указывает наш DSC, и, таким образом, ограничивает переход к клинической практике. Методы автоматической сегментации, например глубокое обучение, могут помочь преодолеть эти ограничения [40]. Наконец, набор данных был получен с 68 различных сканеров, что привело к существенной неоднородности протоколов сбора данных. Отсутствие стандартных параметров визуализации может быть проблематичным, поскольку они могут повлиять на внешний вид опухоли и, следовательно, на результаты рентгенографии. Однако, несмотря на эти различия, наш метод позволил успешно создавать диагностические модели. Поскольку эти модели были обучены на при разнообразии протоколов визуализации повышается вероятность того, что заявленные показатели могут быть воспроизведены в обычных клинических условиях при использовании других МРТ-сканеров. Использование одного сканера со специализированными протоколами диагностики опухолей может улучшить производительность модели, но ограничит обобщаемость.



**Рис. 5.** Типичные примеры (А и В) - это два случая, которые всегда правильно классифицируются T1-взвешенной моделью визуализации (T1w); нетипичные примеры (С и D) - это два случая, которые всегда неправильно классифицируются моделью визуализации T1w.



Будущая работа должна быть в первую очередь сосредоточена на перспективной проверке наших выводов. Хотя мы действительно использовали многоцентровый набор данных для визуализации и провели тщательный эксперимент по перекрестной проверке, строго отделяющий данные обучения от данных тестирования, мы не проверяли нашу модель на независимом внешнем наборе данных. Впоследствии модель радиомикрофонов можно было бы использовать для прогнозирования клинических исходов DTF, получающих активное наблюдение или системное лечение.

## 5. Выводы

Наш радиомикробный подход способен отличать опухоли, не являющиеся DTF, от опухолей без DTF на T1w-MPT и потенциально может помочь в диагностике и сократить диагностическую задержку. Производительность модели была аналогична работе двух опытных рентгенологов опорно-двигательного аппарата. Модель не смогла предсказать статус мутации CTNNB1 в опухолях DTF. Для внедрения радиомикрофонов в клиническую практику необходима дальнейшая оптимизация и внешняя валидация модели.

## Литература:

1. Akbarovich, Y. G., & Vaxobovich, A. O. (2022). IMPROVEMENT OF THE METHOD OF RADIATION DIAGNOSTICS OF DEGENERATIVE CENTRAL STENOSIS OF THE CERVICAL SPINAL CANAL. *American Journal of Interdisciplinary Research and Development*, 6, 48-51.
2. Bekmuradova, M. S., & Yarmatov, S. T. (2021). Clinical case of liver Cirrhosis in a patient. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 9-11.
3. Furkatovich, S. B., Anvarovich, T. J., Akbarovich, Y. G., & Berdimurodovich, K. Z. (2021). Ultrasound diagnosis of hip dysplasia in infants. *World Bulletin of Public Health*, 5, 108-110.
4. Mamatmurodovna, M. G., Farhodovich, N. S., Saidkulovich, B. A., Umarjonovna, Y. E., & Amonillaevna, F. D. (2018). Peculiarities of x-ray semiotics in early age children with pneumonia. *European science review*, 2(11-12), 103-105.
5. Pereira, R. R. (2021). Metamorphopsia or Alice in Wonderland Syndrome. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 7-8.
6. Shamsiddinovich, M. J., Berdimurodovich, K. Z., & Berdialievich, U. S. (2022). Improvement of mri diagnostics in hoff's disease. *Yosh Tadqiqotchi Jurnal*, 1(4), 358-370.
7. Shavkatovich, M. F., Berdimurodovich, K. Z., Akbarovich, Y. G., & Khodzhamkulovich, M. S. (2020). Criteria for prediction of the functional state of the kidneys in children after congenital upper urinary tract obstruction in children after surgical treatment. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 7(3), 2780-2785.
8. Shirov, B. F. (2022). Early Diagnosis of DDH in Young Children in the Endemic Zone. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 1(4), 413-415.
9. Shirov, B. F., & Yanova, E. U. (2021). Turdumatov ZhA. Ultrasound evaluation of various degrees of hip dysplasia in newborns. *Journal of Hepato-Gastroenterological Research*, 3(2), 146-149.
10. Turdumatov, J., & Mardieva, G. (2020). Clinical and X-ray peculiarities of the course of chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes mellitus. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(02), 2020.
11. Umarjonovna, Y. E., & Mamatmuradovna, M. G. (2020). Arcuate foramen of atlas: Do I need to diagnose?. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(02), 2020.

12. Айнакулов, А. Д., Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2022). Современное лечение врожденной обструкции верхнего мочевыводящего тракта (обзор литературы). *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 24-28.
13. Алиев, Б. Г., Исмаел, А., Уразовская, И. Л., Мансуров, Д. Ш., Ткаченко, А. Н., Хайдаров, В. М., & Спичко, А. А. (2022). Частота и структура негативных последствий эндопротезирования тазобедренного сустава в отдаленные сроки. *Новости хирургии*, 30(4), 392-400.
14. Алиев, М. А., Раджабов, Х. Х., Холмуродова, Х. Х., & Холмуродов, О. Х. (2022). Результат хирургического лечения длинной интрамедуллярной опухоли спинного мозга со синингомиелией. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 7-17.
15. Ахтамов, А., Ахтамов, А. А., Тошбеков, А. Р., & Мелибаев, С. М. (2021). Результаты хирургического лечения идиопатических сколиозов грудно-поясничной локализации у детей и подростков. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 34-36.
16. Балглей, А. Г., Ткаченко, А. Н., Хайдаров, В. М., Мансуров, Д. Ш., & Уразовская, И. Л. (2022). Частота и структура осложнений при артроскопическом лечении остеоартрита коленного сустава. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИИ Мечникова*, 14(2), 35-47.
17. Барановский, А. А., Балглей, А. Г., Ткаченко, А. Н., Мансуров, Д. Ш., & Хромов, А. А. (2023). Возможности туннелизации в лечении остеоартрита коленного сустава. *Гений ортопедии*, 29(2), 204-210.
18. Барановский, А. А., Уразовская, И. Л., Мансуров, Д. Ш., Сайганов, С. А., Мазуров, В. И., Ткаченко, А. Н., & Мамасолиев, Б. М. (2022). Организация лечения остеоартрита коленного сустава. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 37-45.
19. Бекмурадова, М. С., Шарипова, З. Ш., & Шодиева, Г. Р. (2021). Клинический случай: лечение больного Covid-19 с поражением желудочно-кишечного тракта. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 12-14.
20. Вансович, Д. Ю., Сердобинцев, М. С., Усиков, В. В., Цоллоло, Я. Б., Мансуров, Д. Ш., Спичко, А. А., ... & Вороков, А. А. (2021). Применение электростатического поля электрета при хирургическом лечении больных гонартрозом. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*, 23(3), 24-30.
21. Вафоева, Н. А. (2021). Случай коморбидного течения сахарного диабета. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 15-17.
22. Воронов, А. А., Фадеев, Е. М., Спичко, А. А., Алиев, Б. Г., Мурзин, Е. А., Хайдаров, В. М., ... & Ткаченко, А. Н. (2020). Возможности прогноза местных инфекционных осложнений при артропластике тазобедренного и коленного суставов. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*, 22(12), 106-111.
23. Гайковая, Л. Б., Ткаченко, А. Н., Ермаков, А. И., Фадеев, Е. М., Усиков, В. В., Хайдаров, В. М., & Мансуров, Д. Ш. (2018). Лабораторные маркеры прогноза инфекции области хирургического вмешательства при транспедикулярной фиксации позвоночника. *Профилактическая и клиническая медицина*, 1, 50-56.
24. Гиясова, Н. К., & Шукурова, Л. Б. (2022). Оценка результатов перфузионной компьютерной томографии печени как неинвазивного метода изучения гемодинамики печеночной паренхимы у пациентов с фиброзом и циррозом. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(3), 646-653.

25. Гиясова, Н., Жалилов, Х., Садуллаев, О., Назарова, М., & Шавкатова, Ш. (2022). Визуализация травматических повреждений плечевого пояса (часть 2). *Involta Scientific Journal*, 1(11), 59-75.
26. Жалилов, Х. М., Каххаров, А. С., Негматов, И. С., Бобохолова, С. Ш., & Шавкатова, Ш. Ш. (2022). Краткая История Искусственного Интеллекта И Роботизированной Хирургии В Ортопедии И Травматологии И Ожидания На Будущее. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 223-232.
27. Ишанкулова, Н. Н. (2021). Терапевтические маски гипотиреоза. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 18-21.
28. Каримов, З. Б., & Мавлянов, Ф. Ш. (2019). Значение качественной и количественной оценки рентгенологического обследования детей с обструктивными уропатиями. *Вопросы науки и образования*, (32 (82)), 123-129.
29. Каримов, З. Б., Мавлянов, Ш. Х., & Мавлянов, Ф. Ш. (2021). Динамическая рентгенпланиметрия в оценке результатов лечения гидронефроза у детей. *Проблемы медицины и биологии*, 5, 131.
30. Каримов, З., Мухсинов, К., Назарова, М., & Шавкатова, Ш. (2022). Визуализация травматических повреждений плечевого пояса (часть 1). *Involta Scientific Journal*, 1(11), 43-58.
31. Каххаров, А. С., Гиясова, Н. К., Шавкатова, Ш. Ш., & Рахмонов, У. Т. (2022). Асептический Некроз Головки Бедренной Кости, Рекомендации Для Врачей. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(4), 268-277.
32. Каххаров, А. С., Гиясова, Н. К., Шукурова, Л. Б., & Шавкатова, Ш. Ш. (2022). Профилактика Асептического Некроза Головки Бедренной Кости Вызванного Стероидными При Лечении COVID-19. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 63-78.
33. Каххаров, А. С., Гиясова, Н. К., Шукурова, Л. Б., & Шавкатова, Ш. Ш. (2022). Факторы риска развития асептического остеонекроза (новейший обзор литературы). *Science and Education*, 3(11), 305-313.
34. Каххаров, А. С., Ибрагимов, С. Ю., Напасов, И. З., Муродов, С. С., Пак, В. В., & Рахмонов, У. Т. (2022). Отдаленные результаты оперативного лечения врожденного вывиха бедра. *Uzbek journal of case reports*, 2(1), 46-50.
35. Курбонов, Д. Д., Мавлянов, Ф. Ш., Азизов, М. К., Мавлянов, Ш. Х., & Курбонов, Ж. Д. (2022). Инородные тела подвздошной кишки—редкий случай из практики (клиническое наблюдение). *Uzbek journal of case reports*, 2(1), 23-26.
36. Мавлянов, С., Каримов, З., Мавлянов, Ш., Янова, Э., Мардиева, Г., & Широ, Б. (2022). возможности рентгенпланиметрии в диагностике и прогнозе исхода обструктивных уропатий у детей. *FORCIPE*, 5(S1), 109-109.
37. Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2021). Клинический случай хорошего результата хирургического лечения врожденного двухстороннего гидронефроза III степени. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 22-25.
38. МАВЛЯНОВ, Ф. Ш., МАВЛЯНОВ, Ш. Х., ШИРОВ, Т. Ф., КАРИМОВ, З. Б., & ШИРОВ, Б. Ф. (2022). СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). *Журнал биомедицины и практики*, 7(3).

39. Мавлянов, Ф. Ш., Широ, Т. Ф., Широ, Б. Ф., & Ахмедов, И. Ю. (2019). Возможности УЗИ в оценке функционального состояния почек у детей с врожденными обструктивными уropатиями. *Вопросы науки и образования*, (33 (83)), 74-85.
40. Мамадалиев, А. М., Алиев, М. А., Абдувойитов, Б. Б. У., Хайритдинов, Б. Б., Фарухова, М. Ф., Гаппарова, О. И., ... & Бурхонов, А. Ш. (2022). Клинический случай риносинусогенного абсцесса головного мозга и обзор литературы. *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 7-11.
41. Маматкулов, К. М., & Мардонкулов, У. О. У. (2022). Способ аутопластической операции при вывихах надколенника. *Uzbek journal of case reports*, 2(1), 51-54.
42. МАМУРОВА, М. М., Умаржонова, Я. Э., БАХРИТДИНОВ, Б. Р., ГИЯСОВА, Н. К., & МАРДИЕВА, Г. М. (2022). On the assessment of anomalies in the development of the vertebrobasilar zone in dyscirculatory encephalopathy by MRI. *Журнал биомедицины и практики*, 7(1).
43. Мамурова, М. М., Янова, Э. У., Бахритдинов, Б. Р., Гиясова, Н. К., & Мардиева, Г. М. (2021). Магнитно-Резонансная Томография В Диагностике Дисциркуляторной Энцефалопатии На Фоне Аномалий Развития. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 2(6), 131-136.
44. Мансуров, Д. Ш., Жураев, И. Г., & Мухсинов, К. М. (2022). Перелом Тилло у взрослых: клинический случай и обзор литературы. *Uzbek journal of case reports*, 2(1), 7-12.
45. Мансуров, Д. Ш., Лучкевич, В. С., Тарасов, А. В., Корнеев, А. А., & Ткаченко, А. Н. (2019). Обоснование медико-организационных мероприятий по улучшению профилактики и оценка вероятности развития инфекции в областях хирургического вмешательства у пострадавших с переломами костей. *Профилактическая и клиническая медицина*, (1), 39-45.
46. Мансуров, Д. Ш., Тарасов, А. А., Дорофеев, Ю. Л., Федулчев, П. Н., Корнеев, А. А., & Ткаченко, А. Н. (2018). Организация профилактики местных гнойных осложнений при травматологических операциях в Республике Крым. In *Профилактическая медицина-2018* (pp. 85-90).
47. Мансуров, Д. Ш., Уразовская, И. Л., Сайганов, С. А., Ткаченко, А. Н., Хайдаров, В. М., Балглей, А. Г., & Тотоев, З. А. (2022). Роль артропластики в комплексном лечении остеоартрита коленного сустава. *Политравма*, (3), 80-88.
48. Мардиева, Г. М., & Ашуров, Ж. Н. У. (2022). Possibilities of radiography in the diagnosis of pneumonia in newborns. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 31-36.
49. Мардиева, Г. М., Облобердиева, П. О. К., & Казаков, С. Ю. У. (2020). Лучевые методы исследования в диагностике портальной гипертензии (обзор литературы). *Вопросы науки и образования*, (41 (125)), 61-76.
50. Мардиева, Г. М., Уринбоева, Д. С., Шукурова, Л. Б., & Гиясова, Н. К. (2021). Аспекты ультразвуковой диагностики хронического тиреоидита. *Re-health journal*, (1 (9)), 47-50.
51. Мардиева, Г., Ашуров, Ж., Бахритдинов, Б., & Якубов, Г. (2021). РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. *Журнал гепатогастроэнтерологических исследований*, 2(3.1), 46-49.
52. Мухсинов, К. М., Шавкатова, Ш. Ш., & Орипова, Д. А. (2022). Ротационная Оценка Переломов Диафиза Плечевой Кости С Фиксированным Проксимальным Разгибанием По Методике Мiро. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 279-285.
53. Норматова, З. И., & Янова, Э. У. (2017). Эпидемиология опухолей печени. In *Молодежь и медицинская наука в XXI веке* (pp. 222-224).



54. Ризаев, Ж. А., Хакимова, С. З., & Заболотских, Н. В. (2022). Результаты лечения больных с хроническим болевым синдромом при дорсопатии бруцеллезного генеза. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 18-25.
55. Руссу, И. И., Линник, С. А., Синенченко, Г. И., Ткаченко, А. Н., Фадеев, Е. М., & Мансуров, Д. Ш. (2016). Возможности вакуумной терапии в лечении инфекционных осложнений у пациентов ортопедо-травматологического профиля (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*, (2), 49-54.
56. Слабоспицкий, М. А., Мохов, Д. Е., Лимарев, В. В., Ткаченко, П. В., Ткаченко, А. Н., Мансуров, Д. Ш., & Хайдаров, В. М. (2022). Обоснование экономической эффективности авторской мануальной методики вправления вывиха плеча. *Российский остеопатический журнал*, (3), 103-113.
57. Ташинова, Л. Х. (2021). Случай течения беременности у пациентки с системной красной волчанкой. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 26-29.
58. Ташинова, Л. Х., & Зиядуллаев, Ш. Х. (2021). Клинический случай из ревматологической практики: осложнение системной склеродермии. *Uzbek journal of case reports*, 30.
59. Ткаченко, А. Н., Гайковая, Л. Б., Корнеев, А. А., Кушнирчук, И. И., Мансуров, Д. Ш., & Ермаков, А. И. (2018). Возможности прогноза местных инфекционных осложнений при металлоостеосинтезе длинных костей конечностей. *Новости хирургии*, 26(6), 697-706.
60. Ткаченко, А. Н., Корнеев, А. А., Дорофеев, Ю. Л., Мансуров, Д. Ш., Хромов, А. А., Хайдаров, В. М., ... & Алиев, Б. Г. (2021). Оценка динамики качества жизни методами анализа выживаемости у пациентов, перенесших артропластику тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*, 27(5), 527-531.
61. Ткаченко, А. Н., Уль, Х. Э., Алказ, А. В., Ранков, М. М., Хромов, А. А., ФАДЕЕВ, Е., & МАНСУРОВ, Д. (2017). Частота и структура осложнений при лечении переломов длинных костей конечностей (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*, (3), 87-94.
62. Ткаченко, А. Н., Фадеев, Е. М., Усиков, В. В., Хайдаров, В. М., Мансуров, Д. Ш., & Нур, О. Ф. (2017). Прогноз и профилактика инфекции области хирургического вмешательства при операциях на позвоночнике (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*, (1), 28-34.
63. Фадеев, Е. М., Хайдаров, В. М., Виссарионов, С. В., Линник, С. А., Ткаченко, А. Н., Усиков, В. В., ... & Фаруг, Н. О. (2017). Частота и структура осложнений при операциях на позвоночнике. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*, 5(2), 75-83.
64. Хайдаров, В. М., Ткаченко, А. Н., Кирилова, И. А., & Мансуров, Д. Ш. (2018). Прогноз инфекции в области хирургического вмешательства при операциях на позвоночнике. *Хирургия позвоночника*, 15(2), 84-90.
65. Хакимова, С. З., & Ахмадеева, Л. Р. (2022). Маркеры дисфункции эндотелия в дистальных сосудах больных с хроническим болевым синдромом при дорсопатиях различного генеза. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 26-30.
66. Хакимова, С. З., Хамдамова, Б. К., & Кодиров, У. О. (2022). Сравнительная корреляция маркеров воспалительного метаморфизма в периферической крови при дорсопатиях различного генеза. *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 12-18.
67. Шаматов, И., Каримов, З., Шопулотова, З., & Махмудова, С. (2021). ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ

ПОЛОСТИ НОСА И ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ. *Журнал вестник врача*, 1(2 (99)), 113-115.

68. Широ́в, Б. Ф. (2021). УЗИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПО ГРАФУ: СТАНДАРТИЗОВАННОЕ РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА. *Scientific progress*, 2(2), 917-922.
69. Широ́в, Б., Янова, Э., & Турдуматов, Ж. (2021). Ultrasound assessment of varying degrees of hip dysplasia in neonates. *Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований*, 2(3.2), 146-149.
70. Юсупов, Ш. А., Мардыева, Г. М., & Бахритдинов, Б. Р. (2017). Особенности рентгенологической семиотики при пневмонии у детей раннего возраста. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 21-24.
71. ЯНОВА, Э. У., & МАРДИЕВА, Г. М. (2020). Что такое аномалия Киммерле и как она влияет на кровообращение в вертебробазиллярной зоне (обзор литературы). *Журнал неврологии и нейрохирургических исследований*, 1(2).
72. Янова, Э. У. (2019). Влияние аномалии Киммерле на кровообращение в вертебробазиллярной зоне. *ТОМ-I*, 465.
73. Янова, Э. У., & Мардиева, Г. М. (2021). Выявление аномалии Киммерле лучевыми методами исследования. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*, 11(4), 44-52.
74. Янова, Э. У., Мардиева, Г. М., & Юлдашев, Р. А. (2021). Evaluation of blood circulation in Kimmerle's anomaly. *Re-health journal*, (1), 30-33.
75. Янова, Э. У., Облобердиева, П. О., & Салохий, И. О. (2022). Сравнительный Анализ Рентгенологических Методов Исследования В Выявлении Аномалии Киммерле. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 429-439.
76. Янова, Э. У., Юлдашев, Р. А., & Гиясова, Н. К. (2021). Аномалия Киммерле при визуализации краниовертебральной области. *вестник КГМА имени ИК Ахунбаева*, 4(4), 130-134.
77. Янова, Э. У., Юлдашев, Р. А., & Мардиева, Г. М. (2019). Лучевая диагностика краниовертебрального кровообращения при аномалии Киммерле. *Вопросы науки и образования*, (27 (76)), 94-99.
78. Янова, Э., Мардиева, Г., Гиясова, Н., Бахритдинов, Б., & Юлдашев, Р. (2021). Костная перемычка первого шейного позвонка. *Журнал вестник врача*, 1(4 (101)), 93-100.
79. Яцык, С. П., Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2022). Диагностика обструктивных уropатий на современном этапе (обзор литературы). *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 19-23.
80. Яцык, С. П., Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2022). Иммуногистопатологическая характеристика обструктивных уropатий у детей (обзор литературы). *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 29-32.